WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE - INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: WO 00/30605 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A2 A61K 9/00 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00) PCT/DE99/03767 (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, (21) Internationales Aktenzeichen: HR, HU, IL, IN, JP, KP, KR, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, YU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, (24.11.99)(30) Prioritätsdaten: Veröffentlicht 24. November 1998 (24.11.98) DE 198 55 287.4 24. November 1999 (24.11.99) Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu 199 57 472.3 veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STEIGER-WALD ARZNEIMITTELWERK GMBH [DE/DE]; Havelstraße 5, D-64295 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUPER, Willi [DE/DE]; Erfurter Strasse 2, D-68649 Gross-Rohrheim (DE). MAIDO-NIS, Panagiotis [DE/DE]; Frankfurter Strasse 12, D-64293 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).

- (54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEDICAMENTS FROM PLANT EXTRACTS, IN A SOLID FORM OF ADMINISTRATION
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN IN FESTER DARREICHUNGSFORM AUS PFLAN-ZLICHEN EXTRAKTEN

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing a medicament containing plant extracts, in the form of tablets or capsules. According to said method, a dry extract is first compacted in order to reduce its volume. The particles of the compact are then screened to a uniform grade, masked with titanium dioxide, talcum and highly disperse silicon dioxide in a mixing process and subsequently treated with additional auxiliary substances in two further mixing stages. The masked compact has the necessary flow properties for producing tablets and is protected against moisture factors. The extract accounts for at least 65 wt.% so that comparatively small tablets can be produced with low rates of decomposition due to the masking.

(57) Zusammenfassung

Zur Herstellung eines pflanzliche Extrakte enthaltenden Arzneimittels in Tabletten oder Kapselform wird ein Trockenextrakt zur Volumenverringerung zunächst kompaktiert. Die anschließend durch Sieben auf eine einheitliche Korngröße eingestellten Kompaktatpartikel werden in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid maskiert sowie anschließend in zwei weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt. Das maskierte Kompaktat weist die für die Tablettenherstellung erforderlichen Fließeigenschaften auf und ist vor Feuchtigkeitseinflüssen geschützt. Der Extraktanteil beträgt mindestens 65 Gew.-%, so daß vergleichsweise kleine Tabletten mit aufgrund der Maskierung geringen Zerfallszeiten hergestellt werden können,

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinca	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	,,,,,,	Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG BG		HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
	Bulgarien	IE.	Irland	MN	Mongolci	ÜA	Ukraine
BJ	Benin	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BR	Brasilien	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
BY	Belarus	IT		MX	Mexiko	03	Amerika
CA	Kanada		Italien			F 1/2	
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CM	Kamenin		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln in fester 5 Darreichungsform aus pflanzlichen Extrakten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln in fester Darreichungsform aus pflanzlichen Extrakten, insbesondere Johanniskraut-Extrakt.

10

15

20

Arzneimittel in fester Form, wie Tabletten oder Kapseln, sind gegenüber der flüssigen Verabreichungsform bekanntermaßen insofern vorteilhaft, als sie in tieferen Abschnitten des Verdauungstraktes zur Wirkung kommen. Dadurch ermöglichen sie eine zielgerichtete Freisetzung der arzneilich wirksamen Bestandteile und somit eine besser zu steuernde Therapie. Die individuelle Behandlung des Patienten durch den Arzt kann über eine genaue Dosierung der Einzeldosis erfolgen. Zudem zeichnen sich die in fester Form vorliegenden Arzneimittel durch hohe Stabilität aus und können im wesentlichen problemlos verpackt, gelagert und transportiert werden.

Die Verabreichung von Tabletten oder Kapseln aus pflanzlichen Extrakten ist jedoch insofern nicht zufriedenstellend, als durch einen hohen Anteil an Hilfsstoffen in
Kombination mit den in relativ geringen Anteilen vorliegenden arzneilich wirksamen pflanzlichen Extrakten zum
einen das Resorptionsverhalten und zum anderen die Arzneiwirkstoffkonzentration am Resorptionsort bei derartigen Arzneimitteln gering ist. Darüber hinaus sind die Tabletten vergleichsweise groß, d.h. vom Patienten schwer
einzunehmen.

Aus der DE 197 00 788 Al ist bereits ein oral applizierbares Arzneimittel auf der Basis eines Johanniskrautex-

traktes bekannt, das in getrockneter Form als Pulver, Granulat, Kapsel oder Tablette verabreicht werden soll. Es wird jedoch keine technische Lehre vermittelt, wie eine mit pflanzlichem Extrakt hoch angereicherte Tablette tatsächlich hergestellt werden soll.

Die DE 196 39 375 Al beschreibt ein Mistel-Trockenextrakt, dessen Verwendung ebenfalls als Pulver oder Granulat in einer Kapsel oder als Tablette oder Flüssigkeit erfolgen soll. Insbesondere ist in diesem Fall eine orale Applikation in calciumcarbonat- oder saccharidhaltiger Granulatform vorgesehen.

In der gleichen Darreichungsform ist aus der DE 196 27 376 Al des weiteren die Verwendung eines Arzneimittels auf der Basis eines Artischocken-Extraktes bekannt.

Die oben genannten Arzneimittel sind alles in allem insofern nachteilig, als sie keine mit pflanzlichem Trokkenextrakt hoch angereicherte Verabreichungsform darstellen. Das heißt, bei einer ausreichend hohen Dosierung des Arzneimittels in Tablettenform müßten mehrere Tabletten oder eine nicht einnehmbar große Tablette verabreicht werden.

25

30

35

20

5

10

In der DE 36 16 054 A1 wird ein homoopathisches Arzneimittel beansprucht. Zu dessen Herstellung werden Triturationen von Schweineknochenmark, Schweinegelenkknorpel, Gelatine und Harpagophytine sowie einem äußerst hohen Anteil an Hilfsstoffen durch ein Sieb granuliert. Das Granulat wird mit weiteren Hilfsstoffen versetzt und in Tabletten verpreßt. Wegen des hohen Hilfsstoffanteils ist diese Art der Tablettenherstellung aus einem Granulat nicht auf die Herstellung von in oral verabreichungsfähiger Größe vorliegenden Tabletten aus Pflanzenextrakten, das heißt, von Tabletten mit einem möglichst geringen

Hilfsstoffanteil und einem hohen Trockenextraktanteil, übertragbar.

Eine aus der DE 33 28 262 C 2 bekannte Arzneimittelzubereitung aus den Extrakten verschiedener Drogen kann entweder in flüssiger Form oder als Trockenextrakt in Pulver-, Granulat-, Tabletten- oder Kapselform verabreicht werden. Gemäß einer Ausführungsform wird das pulvrige Trockenextrakt unter Beimengung von Lactose und Magnesiumstearat zu Tabletten verpreßt, die anschließend zu einem Granulat als fertige Arzneimittelzubereitung zerkleinert werden. In einer zweiten Ausführungsform wird der pulvrige Trockenextrakt mit Cellulose und Magnesiumstearat vermischt und unmittelbar zu Tabletten verpreßt. Zwar werden hier feste Darreichungsformen mit einem hohen Anteil an pflanzlichen Extrakten angegeben, jedoch ist mit einer derart aus einem Trockenextrakt verpreßten Tablette die Einhaltung der von einem Arzneimittel geförderten Parameter, zum Beispiel Zerfallszeit oder Feuchtigkeitsschutz, nicht gewährleistet.

Die JP 78 13 347 und die JP 77 102 4416 beschreiben jeweils die Herstellung von aus pflanzlichen Extrakten unter Zumischung verschiedener Hilfsstoffe hergestellten Granulaten, ohne damit die Bedingungen für die industrielle Produktion von Tabletten mit einem hohen Trokkenextraktanteil, die zudem den sonstigen Anforderungen an ein herkömmliches Arzneimittel gerecht werden, eindeutig zu beanspruchen.

30

35

5

10

15

20

25

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Fertigarzneimitteln in fester Darreichungsform mit einem pflanzlichen Extrakt als arzneilich wirksamem Bestandteil anzugeben, das ein galenisch stabiles, hochwirksames und am Freisetzungsort leicht lösliches und resorbierbares Medikament mit hohem

Extraktanteil in vergleichweise geringer Tablettengröße zur Verfügung stellt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einem Verfahren ge-5 mäß den Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst.

10

15

20

25

30

35

Der Grundgedanke der Erfindung besteht mit anderen Worten in der Kompaktierung des Trockenextraktes zu Granulatpartikeln in Kombination mit einer dreischichtigen Maskierung des auf eine einheitliche Teilchengröße klassierten Granulats in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid. Die so ausgebildeten verdichteten und gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen maskierten – Granulatteilchen werden anschließend in der üblichen Weise zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet.

Durch die Kombination der Schritte Kompaktieren, Klassieren auf eine einheitliche Korngröße und Maskieren in der angegebenen Weise wird ein für die industrielle Tabletten oder Kapselherstellung geeigneter Ausgangsstoff mit guten Fließeigenschaften geschaffen, der über einen äußerst hohen Extraktgehalt verfügt und mit einem entsprechend geringen Hilfsstoffanteil auskommt. Da der Extraktanteil in dem maskierten Kompaktat mindestens 65 Gew.-% beträgt, kann somit in einer Tablette üblicher Größe ein hochwirksames Medikament auf der Basis von pflanzlichen Extrakten zur Verfügung gestellt werden. Die bei der Maskierung der Granulatpartikel in der vorgegebenen Reihenfolge aufgebrachten Hilfsstoffe stehen der Wirksamkeit des Medikaments nicht entgegen, da die Granulatpartikel an den Außenflächen aufgrund der äußeren Schicht aus hochdispersem Siliciumdioxid nicht miteinander verschmelzen und somit nach der Einnahme leicht zerfallen und vollständig wirksam werden können.

5

10

Bei der dreistufigen Maskierung legt sich das vorzugsweise zuerst aufgebrachte Titandioxid unmittelbar an alle Oberflächenbereiche der Granulatpartikel an und bietet einen Feuchtigkeitsschutz für den üblicherweise hygroskopischen Extrakt. Mit dem anschließend auf die Titandioxidschicht aufgebrachten Talkum werden die verbleibenden Räume an der Granulatoberfläche gefüllt, um eine glatte, geschlossene Oberfläche zu erzielen. Schließlich dient das hochdisperse Siliciumdioxid auf der Außenfläche als Trennschicht zwischen den Granulatpartikeln in einer gepreßten Tablette. Die so maskierten Granulatpartikel zeichnen sich zudem durch eine für die Weiterverarbeitung vorteilhafte, besonders gute Fließfähigkeit aus.

- Aus den Unteransprüchen sowie der nachfolgenden Beschreibung eines Ausführungsbeispiels ergeben sich weitere Merkmale und vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung.
- Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Tabletten aus pflanzlichen Extrakten wird am Beispiel der
 Verwendung von Johanniskraut als arzneilich wirksamem Bestandteil zur Behandlung von Depressionen näher erläutert.
- Ein aus grob geschnittenen Knospen und Blüten von Johanniskraut unter Verwendung eines Ethanol-Wasser-Gemisches
 erzeugter Flüssigextrakt wird durch Eindampfen zu einer
 dickflüssigen Masse aufkonzentriert und durch Sprühtrocknung in der Stufe A zu einem pulvrigen Trockenextrakt verarbeitet, dem zur Erleichterung des Trocknungsprozesses bestimmte Hilfsstoffe hier Maltodextrin und
 hochdisperses Siliciumdioxid im Verhältnis 9: 1 in einem Anteil von 10 Gew.-% an dem pflanzlichen Trockenextrakt zugemischt wurden. Alternativ können auch andere

 Dextrine verwendet werden.

In der Stufe B wird der Trockenextrakt durch mechanische Verdichtung unter Zusatz des als Bindemittel dienenden Hilfsstoffs Lactose Monohydrat zu Granulat kompaktiert. In dieser Stufe können als alternative Hilfsstoffe Lactose-Derivate, Cellulose-Derivate, Stärke, Mannitol und Calciumcarbonat eingesetzt werden. In einem anschließenden Siebvorgang wird ein Kompaktat in einer einheitlichen Teilchengröße mit einem Hilfsstoffanteil von maximal 15 Gew.-% zur Verfügung gestellt.

5

10

15

20

25

30

35

Das in der Teilchengröße homogene, noch hygroskopische Kompaktat wird in der darauffolgenden Stufe C in einem ersten dreistufigen Mischvorgang zuerst mit Titandioxid, dann mit Talkum und anschließend mit hochdispersem Siliciumdioxid maskiert, um einen Feuchtigkeitsschutz und eine gute Fließfähigkeit sowie gute Zerfallseigenschaften der aus dem Kompaktat herzustellenden Tabletten zu bewirken. Die Homogenität des Kompaktats gewährleistet eine gleichmäßig dünne Beschichtung aller Teilchen. In einem zweiten und dritten Mischvorgang werden die Teilchen zusätzlich zunächst mit Lactose Monohydrat und Carboxymethyl-Cellulose-Natrium und anschließend mit Magnesiumstearat/Stearinsäure maskiert. Der Anteil an Hilfsstoffen beträgt jetzt höchstens 35 Gew.-%. Für Lactose Monohydrat können alternativ die oben erwähnten Hilfsstoffe und für Natriumcarboxymethylcellulose kann Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Stärke, Pektin, Magnesiumoxid, Kaliumbicarbonat und Kaliumcarbonat eingesetzt werden.

Die guten Fließeigenschaften der maskierten Kompaktatteilchen erlauben deren unmittelbare Weiterverarbeitung in einer Tablettenpresse (Stufe D). Die so hergestellten Tablettenkerne werden anschließend zum Licht-, Sauerstoff- und Feuchtigkeitsschutz mit einem Überzugsfilm versehen. Der Anteil an pflanzlichem Trockenextrakt beträgt danach mindestens 60 Gew.-%. Die so aus Pflanzenextrakten herstellbare Tablette ermöglicht bei guten Zerfallseigenschaften eine hohe und genaue Dosierung des Johanniskrautextraktes, und zwar bei geringer, d.h. einnehmbarer Tablettengröße.

5

Die Erfindung ist nicht auf das vorgehend geschilderte Ausführungsbeispiel beschränkt. Vielmehr sind im Rahmen des grundlegenden Erfindungsgedankens, das heißt der Herstellung eines aus Trockenextrakt erzeugten Kompaktats aus einheitlich großen, anschließend mit bestimmten Hilfsstoffen maskierten Teilchen, die zu Tabletten mit einem Extraktanteil zwischen 65 und 75 Gew.-% verpreßt werden können, verschiedene Modifikationen in bezug auf den Trockenextrakt und dessen Herstellung oder die verwendeten Hilfsstoffe denkbar.

Patentansprüche

Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln in fester 1. 5 Darreichungsform aus pflanzlichen Extrakten, insbesondere von Tabletten mit einem Johanniskrautextrakt, bei dem ein flüssiger pflanzlicher Extrakt unter Zusatz bestimmter Hilfsstoffe zu einem Trockenextrakt oder Trockenextrakt-Granulat verarbeitet wird. dadurch gekennzeichnet, daß die Trockenextraktpartikel 10 unter Zumischung von das Granulierverhalten verbessernden Hilfsstoffen zu einem Granulat mit verringertem Luftanteil kompaktiert werden und das verdichtete Granulat nach Einstellung einer homogenen Partikel-15 größe in einem Siebvorgang zur Maskierung der einzelnen Kompaktatpartikel mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid gemischt wird und die so beschichteten Kompaktatpartikel anschließend zu Tabletten verpreßt werden.

20

- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, 2. daß als Hilfsstoff bei der Kompaktierung des Trokkenextrakts Lactose Monohydrat zugemischt wird.
- 25 Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das maskierte Kompaktat in weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt wird.
- Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, 30 daß als zusätzliche Hilfsstoffe zunächst Lactose Monohydrat/Carboxymethyl-Cellulose-Natrium und danach Magnesiumstearat/Stearinsäure verwendet werden.
- 5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekenn-35 zeichnet, daß der Anteil an Hilfsstoffen im Verhält-

9

nis zu dem pflanzlichen Trockenextrakt 35 Gew.-% nicht überschreitet.

- 6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoffanteil bei der Trockenextraktherstellung 10 Gew.-%, bei der Kompaktierung 5 Gew.-% und bei der Maskierung 20 Gew.-% nicht überschreitet.
- 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß die Maskierung des Kompaktats mit Titandioxid,
 Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt wird.



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: A61K 35/78, 9/20	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/30605 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Novem	E99/037 mber 19 (24.11.9	HR, HU, IL, IN, JP, KP, KR, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, YU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY,
(30) Prioritätsdaten: 198 55 287.4 199 57 472.3 24. November 1998 (24.11 24. November 1999 (24.11	,	E Veröffentlicht E Mit internationalem Recherchenbericht.
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): S WALD ARZNEIMITTELWERK GMBH [DE/D straße 5, D-64295 Darmstadt (DE).	STEIGE E]; Hav	(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 3. August 2000 (03.08.00
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUPER, Willi [Difuter Strasse 2, D-68649 Gross-Rohrheim (DE) NIS, Panagiotis [DE/DE]; Frankfurter Strasse 12 Darmstadt (DE).	. MAID)-
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Cha D-14129 Berlin (DE).	aussee 4	в.

- (54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEDICAMENTS FROM PLANT EXTRACTS, IN A SOLID FORM OF ADMINISTRATION
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN IN FESTER DARREICHUNGSFORM AUS PFLAN-ZLICHEN EXTRAKTEN

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing a medicament containing plant extracts, in the form of tablets or capsules. According to said method, a dry extract is first compacted in order to reduce its volume. The particles of the compact are then screened to a uniform grade, masked with titanium dioxide, talcum and highly disperse silicon dioxide in a mixing process and subsequently treated with additional auxiliary substances in two further mixing stages. The masked compact has the necessary flow properties for producing tablets and is protected against moisture factors. The extract accounts for at least 65 wt.% so that comparatively small tablets can be produced with low rates of decomposition due to the masking.

(57) Zusammenfassung

Zur Herstellung eines pflanzliche Extrakte enthaltenden Arzneimittels in Tabletten oder Kapselform wird ein Trockenextrakt zur Volumenverringerung zunächst kompaktiert. Die anschließend durch Sieben auf eine einheitliche Korngröße eingestellten Kompaktatpartikel werden in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid maskiert sowie anschließend in zwei weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt. Das maskierte Kompaktat weist die für die Tablettenherstellung erforderlichen Fließeigenschaften auf und ist vor Feuchtigkeitseinflüssen geschützt. Der Extraktanteil beträgt mindestens 65 Gew.-%, so daß vergleichsweise kleine Tabletten mit aufgrund der Maskierung geringen Zerfallszeiten hergestellt werden können.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan ·	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldan	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Cυ	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
cz	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	L	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
KE	Estiano	LK		36	2mgapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Jones Application No PCT/DE 99/03767

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER PC 7 A61K35/78 A61k A61K9/20 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included. In the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category ' EP 0 530 833 A (TSUMURA & CO) 1-7 A 10 March 1993 (1993-03-10) page 3, column 4, line 4 - line 48 page 4; example 1 page 5; examples 4,7 DATABASE WPI 1-7 A Week 8120 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1981-35188d XP002123427 & JP 56 030914 A (TSUMARA JUNTENDO KK), 28 March 1981 (1981-03-28) abstract WO 96 37195 A (MEPHA AG) 1-7 Α 28 November 1996 (1996-11-28) page 2, line 7 - line 13 Further documents are listed in the continuation of box C. X Patent family members are listed in annex. X Special categories of cited documents : "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but ched to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention filling date cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(e) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to Involve an inventive step when the document is combined with one or more other such document, such combination being obvious to a person skilled "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means in the art. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *&* document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 16 May 2000 22/05/2000 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NI. – 2270 HV Rijewijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fext (+31–70) 340–3016 Benz, K

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir.-. donal Application No PCT/DE 99/03767

C.(Continua	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	- TC1/UE 99/03/0/		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.	
A	EP 0 867 177 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 September 1998 (1998-09-30) page 2, line 42 - line 57 page 4 -page 5; examples 1,5		1-7	
		-		
	10 (continuation of second sheet) (July 1982)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intr. mai Application No PCT/DE 99/03767

	tent document in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP	530833	A	10-03-1993	AT	136785 T	15-05-1996
				DE	69209942 D	23-05-1996
				DE	69209942 T	05-09-1996
				ES	2088523 T	16-08-1996
				JP	5194246 A	03-08-1993
				US	5318798 A	07-06-1994
JP	56030914	A	28-03-1981	JP	1535461 C	21-12-1989
				JP	58007608 B	10-02-1983
WO	9637195	Α	28-11-1996	СН	687810 A	28-02-1997
				AU	5683796 A	11-12-1996
				. CN	1185105 A	17-06-1998
				CZ	9703659 A	18-03-1998
				EP	0828480 A	18-03-1998
				JP	11505808 T	25-05-1999
				PL	324220 A	11-05-1998
EP	867177	A	30-09-1998	AU	5638498 A	03-09-1998
				CA	2229351 A	28-08-1998
				CN	1194827 A	07-10-1998
				JP	10245348 A	14-09-1998
				NO	980840 A	31-08-1998
				US	6030645 A	29-02-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tnt onaise Aktenzeichen PCT/DE 99/03767

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES 1PK 7 A61K35/78 A61K9/20 Nach der Internationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** scherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationasystem und Klassifikationasymbole) IPK 7 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. A EP 0 530 833 A (TSUMURA & CO) 1-7 10. März 1993 (1993-03-10) Seite 3, Spalte 4, Zeile 4 - Zeile 48 Seite 4; Beispiel 1 Seite 5; Beispiele 4,7 A DATABASE WPI 1-7 Week 8120 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1981-35188d XP002123427 & JP 56 030914 A (TSUMARA JUNTENDO KK), 28. März 1981 (1981-03-28) Zusammenfassung A WO 96 37195 A (MEPHA AG) 1-7 28. November 1996 (1996-11-28) Seite 2, Zeile 7 - Zeile 13 Weltere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilie Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnie des der "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist "E" ätteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderlscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-echelnen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Ketegorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend lat *O* Veröffentlichung, die alch auf eine mündliche Offenberung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem intermetionalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied deraelben Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 16. Mai 2000 22/05/2000 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 Tel. (+31-70) 340-3016 Fx. 31 651 epo ni, Fxx: (+31-70) 340-3016 Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. onalee Aktenzeichen
PCT/DE 99/03767

(ategorie*	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	·	
modulio,	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	menden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	EP 0 867 177 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30. September 1998 (1998-09-30) Seite 2, Zeile 42 - Zeile 57 Seite 4 -Seite 5; Beispiele 1,5		1-7
	·		
		·	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Int. males Aktenzeichen
PCT/DE 99/03767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP	530833	A	10-03-1993	AT	136785 T	15-05-1996
	•••••			DE	69209942 D	23-05-1996
				DE	69209942 T	05-09-1996
				ES	2088523 T	16-08-1996
				JP	5194246 A	03-08-1993
				ÜS	5318798 A	07-06-1994
JP	56030914	Α	28-03-1981	JP	1535461 C	21-12-1989
				JP	58007608 B	10-02-1983
WO	9637195	A	28-11-1996	СН	687810 A	28-02-1997
				AU	5683796 A	11-12-1996
				CN	1185105 A	17-06-1998
				CZ	9703659 A	18-03-1998
				EP	0828480 A	18-03-1998
				JP	11505808 T	25-05-1999
				PL	324220 A	11-05-1998
EP	867177	A	30-09-1998	AU	5638498 A	03-09-1998
				CA	2229351 A	28-08-1998
				CN	1194827 A	07-10-1998
				JP	10245348 A	14-09-1998
				NO	980840 A	31-08-1998
				US	6030645 A	29-02-2000